

新型コロナワクチン これまでとこれから

2021年10月31日
於 日本内科学会地方会
守屋章成



自己紹介

- 1998年 医師免許取得
家庭医として各地の診療所で勤務
ワクチンに強い関心を持つ
- 2017年 中部空港検疫所
- 2020年 新型コロナ水際対応
- 2021年 長崎大学熱帯医学衛生学ディプロマコース修了

※本講演の内容は**すべて個人の見解**であり、所属組織を代表するものではありません

※本日の講演にあたり開示すべきCOIはありません

早口ご容赦！
69枚を30分で...



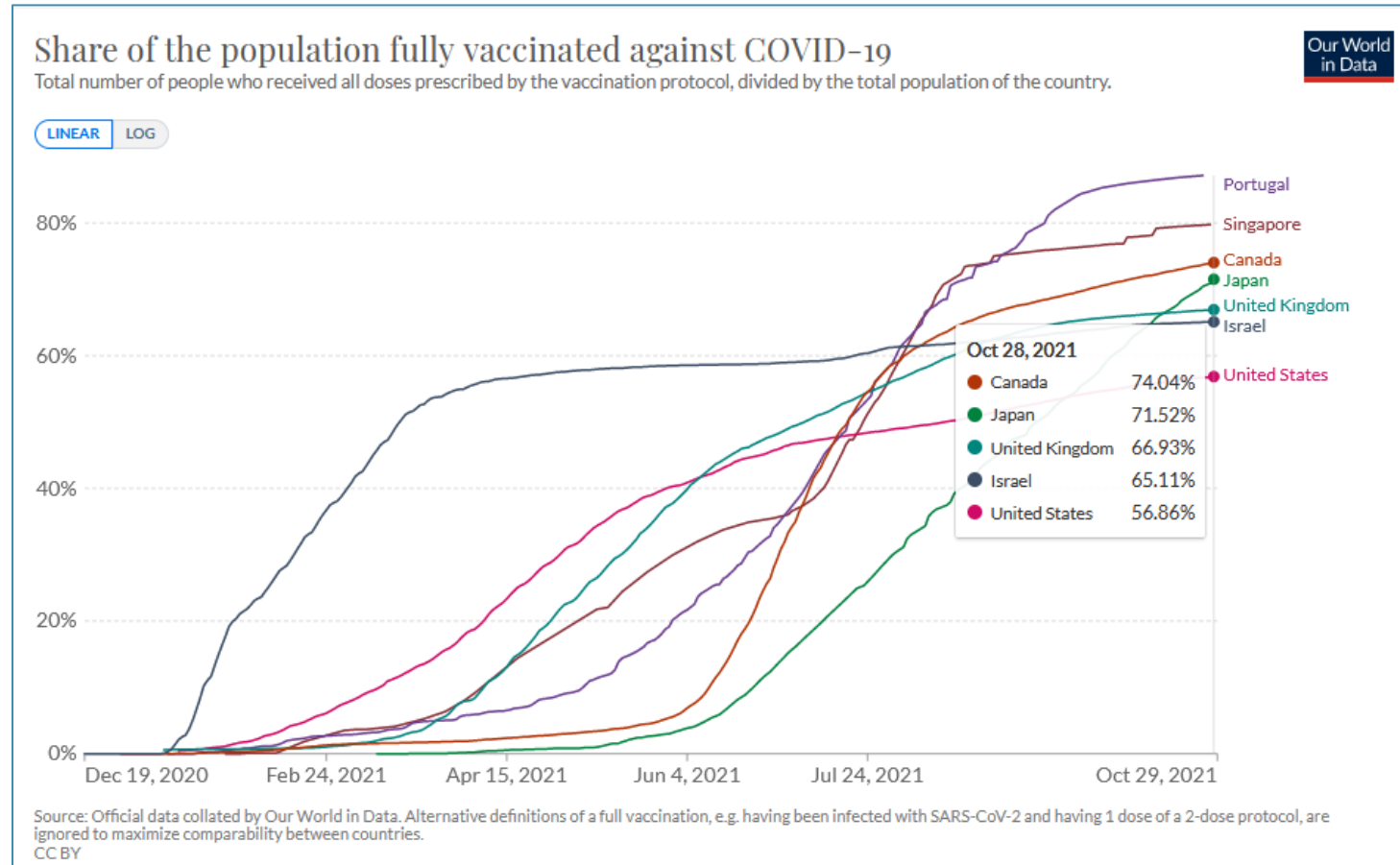
2021年6月25日日本プライマリ・ケア連合学会
企画でのオンライン講演

本日35回目のコロナワクチン講演

2021年10月末現在の 日本の接種状況



皆さまのご尽力のおかげで 日本の接種は順調に伸びています

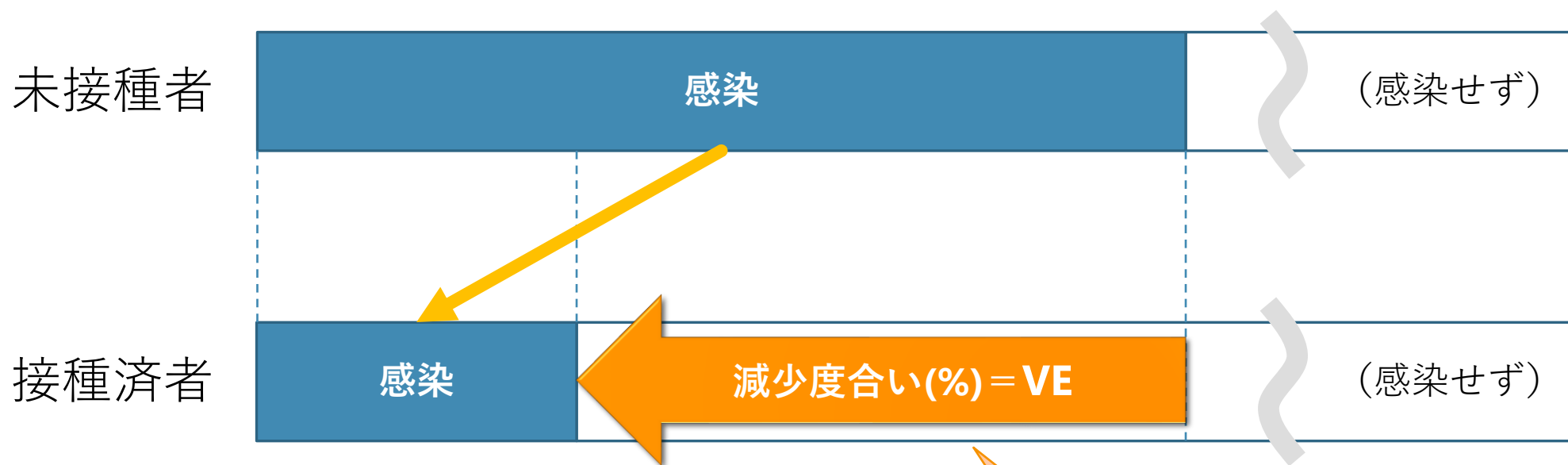


<https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>

ワクチンの効果 VEとは



対象人口のうち未接種と接種済みの感染率の違いがワクチンの効果**VE**



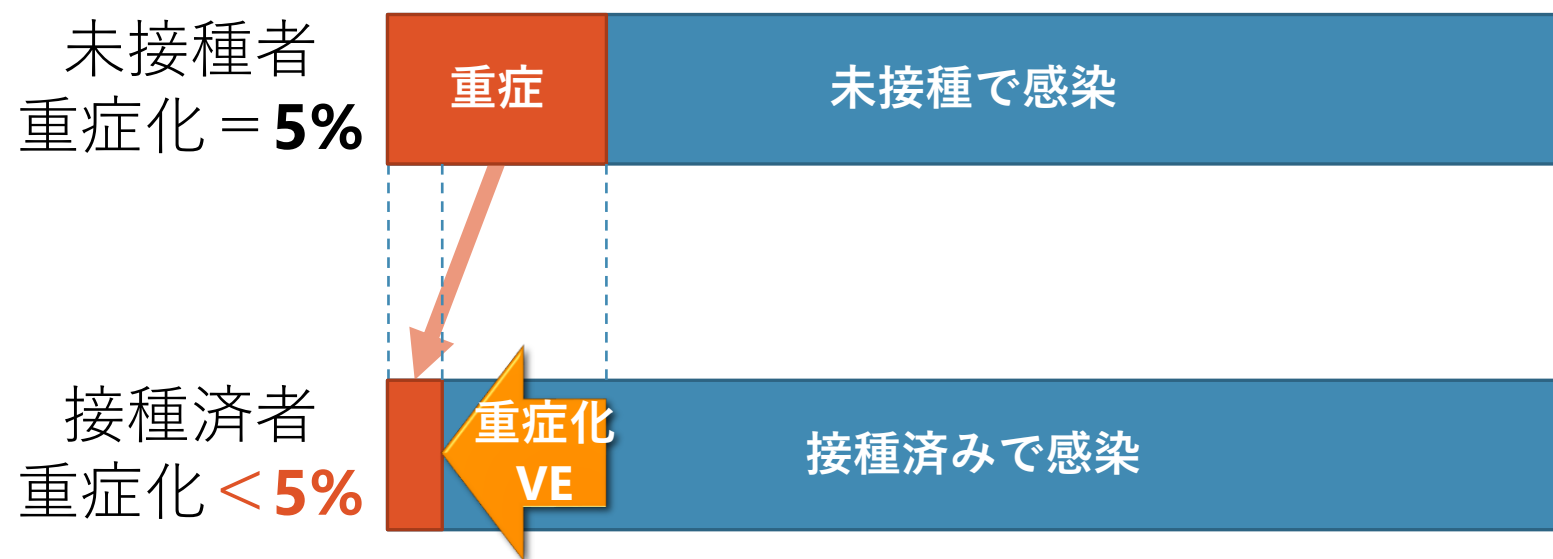
VE

Vaccine Efficacy (介入研究)

Vaccine Effectiveness (観察研究)

- 通常は相対リスク減少 (RRR)
- ハザード比やオッズ比に基づいて算出する場合はRRRとは若干異なる数値なので注意

感染者のうち未接種と接種済みの重症化率の違いが重症化のVE



重症化とは

- 入院
- ICU入室
- 人工呼吸等
- 死亡

未接種者の重症化率に比べて
接種済者の重症化率が減少した度合いが
重症化のVE

コロナワクチン ひとまとめ



日本のコロナワクチンひとまとめ

	ファイザー	モデルナ	アストラゼネカ
効果	発症, 感染の予防		
	VE 90-97%		
	重症化（入院, ICU, 死亡）の予防		
	VE 50-90%		
	他者への伝播の予防		
副作用・有害事象	VE 約 50-88%		
	日本の第5波への影響		
	第5波の 実効再生産数Rt を約 2-3割低下		
	デルタ株, 時間経過による影響		
	VE低下を示す研究結果は バイアス(系統的誤差)の可能性 現時点ではVEが真に低下したか否か 判断困難		
副作用・有害事象	発熱, 疼痛等の急性副反応		
	頻度 40-90%		
	アナフィラキシー		
	約 5件 /100万接種	約 5件 /100万接種	数件？/100万接種
	まれ	頻度 1-2%	まれ
副作用・有害事象	モデルナ・アーム		
	接種後心筋炎（ほぼ軽症）		
	若年男性 40-100件 /100万接種		
	—		
	接種後血栓症 VITT（致死率 20% ）		
	—		
副作用・有害事象	接種後血栓症 VITT（致死率 20% ）		
	—		
	—		
	—		
	—		

効果 デルタ登場前



各ワクチン治験第3相での発症のVE ーデルタ前

製法	製薬会社（国）	開発名称	VE	DOI
mRNA	ファイザー（米）	BNT162b2	95.0% 91.3%-最終	10.1056/NEJMoa2034577 10.1056/NEJMoa2110345
	モデルナ（米）	mRNA-1273	94.1% 93.2%-最終	10.1056/NEJMoa2035389 10.1056/NEJMoa2113017
DNA	ザイダス-カディラ（印）	ZyCoV-D	66.6%†	(†製薬会社プレスリリースのみ)
ウイルスベクター	アストラゼネカ（英）	ChAdOx1	70.4% 74.0%-最終	10.1016/S0140-6736(20)32661-1 10.1056/NEJMoa2105290
	ジョンソン ² （米）	Ad26.COV2.S	66.9%	10.1056/NEJMoa2101544
	ガマレヤ（露）	Sputnik V	91.6%††	10.1016/s0140-6736(21)00234-8
	カンシノ（中）	Ad5-nCoV	65.28%*	(*中国政府発表のみ)
不活化	シノファーム（中）	BBIBP-CorV	78.1%*	(*中国政府発表のみ)
	シノファーム武漢（中）	WIV04/HB02	72.8%	10.1001/jama.2021.8565
	シノバック（中）	CoronaVac	83.5%‡	10.1016/S0140-6736(21)01429-X
	バハラット（印）	BBV152A,B,C	78%†	(†製薬会社プレスリリースのみ)
組換蛋白	ノババックス（米）	NVX-CoV2373	89.7%	10.1056/NEJMoa2107659

† 2回目接種直前でのVE

‡ 18-59歳健康成人限定

現実市中での種々のVE ファイザー, モデルナ – デルタ前

DOI	発表 時期	国	デザイン	ワクチン	対象者	発症	入院	重症	無症	陽性 全て
10.1056/NEJMoa2101765	2/24	イスラエル	Historical cohort	ファイザー	一般市民 120万人	92	87	92	90	—
10.1093/cid/ciab229	3/10	米国	Historical cohort	ファイザー モデルナ	無症状者 39156人	—	—	—	80	—
10.15585/mmwr.mm7013e3	3/29	米国	Prospective cohort	ファイザー モデルナ	医療職 3950人	—	—	—	—	90
10.1016/S0140-6736(21)00790-X	4/23	英国	Prospective cohort	ファイザー	医療職 23,324人	—	—	—	—	86
10.1016/S0140-6736(21)00947-8	5/5	イスラエル	Historical cohort	ファイザー	一般市民 654万人	97.0	97.2	97.5	91.5	95.3
10.1001/jama.2021.6564	5/6	米国	Prospective cohort	ファイザー	医療職 5,217人	—	—	—	90	96
10.1093/cid/ciab438	5/17	イスラエル	Historical cohort	ファイザー	一般市民 118万人	—	—	—	—	94

他にも類似の研究結果が多数発表済み

現実市中での重症化のVE ファイザー, モデルナ – デルタ前

DOI	発表 時期	国	デザイン	ワクチン	対象者	入院	ICU	死亡	救急 受診
10.1136/bmj.n1088	5/13	英国	Test negative case control	ファイザー 1回目 \geq 14日	入院 \geq 80歳 12,376人	HR* 0.57	—	HR* 0.57	—
10.1016/S1473-3099(21)00330-3	6/23	英国	Test negative case control	ファイザー 1回目 \geq 14日	入院 \geq 80歳 466人	71.4	—	—	—
10.1056/NEJMo a2110362	9/8	米国	Test negative case control	ファイザー モデルナ	入院41,552件 救急21,522件	92	87	—	92
10.15585/mmwr.mm7038e1	9/17	米国	Test negative case control	ファイザー	入院 \geq 18歳 3,689人	\leq 120日 91 \geq 121日 77			
				モデルナ		\leq 120日 93 \geq 121日 92			

*HR =
ハザード比

現実市中でのVE おまけ ファイザー，モデルナー デルタ前

DOI	発表時期	国	デザイン	ワクチン	対象者	発熱 ≥38℃	発熱様 症状	ウイルス検出	
10.1056/NEJM oa2107058	6/30	米国	Prospective cohort	ファイザー モデルナ	毎週PCRでの 陽性医療職 3,975人	58% 減少	6.4日 短縮	40.2% 減少	6.2日 短縮

「重症化」の予防ではないが、
「軽症化」の効果を示した

現実市中での種々のVE アストラゼネカ – デルタ前

DOI	発表時期	国	デザイン	対象者	接種間隔	発症	入院	重症	無症	陽性全て
10.1016/S0140-6736(21)00432-3	3/4	英国	治験第3相後の追跡	被験者 17,178人	4～12週以上の総計	63.1	—	—	効果なし	49.5
					6週以内	55.1	—	—	—	—
					12週以上	81.3	—	—	—	—
					1回目 ≤ 90日 (2回目前)	76.0	—	—	—	63.9
					1回目 > 90日 (2回目前)	効果なし	—	—	—	効果なし
10.1038/s41591-021-01410-w	6/9	英国	Historical cohort	一般市民 383,812人	12週	—	—	—	—	79

- アストラゼネカ製は接種間隔を延ばすとVEが高くなる（※ワクチン学的には自然な理屈）
- しかし1回目の効果は90日以上経過すると消失するので、2回目は必ず12週以内に接種する

日本でのアストラゼネカ接種

製剤名「バキスゼブリア筋注」

- 添付文書 https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631341FA1024_1_04/
- 厚労省事務連絡 <https://www.mhlw.go.jp/content/000815978.pdf>

製剤の取り扱い

- 1バイアル10回分
- **保存2～8℃；凍結厳禁**→誤って凍結した場合は**廃棄**

対象者，用法用量

- 添付文書： 18歳以上 1回0.5mL 筋肉注射
4～12週間隔で計2回；最大効果を得るためには**8週以上の間隔が望ましい**（添付文書）
- 事務連絡： **40歳以上の希望者** or **mRNAワクチン禁忌者**（PEGアナフィラキシー）等

現実市中での重症化のVE アストラゼネカ – デルタ前

DOI	発表 時期	国	デザイン	ワクチン	対象者	入院	ICU	死亡	救急 受診
10.1136/bmj.n1088	5/13	英国	Test negative case control	1回目 \geq 14日	入院 \geq 80歳 9,580人	HR* 0.63	—	—	—
10.1016/S1473-3099(21)00330-3	6/23	英国	Test negative case control	1回目 \geq 14日	入院 \geq 80歳 466人	80.4	—	—	—

*HR = ハザード比

現実市中での他者伝播のVE

3製剤－デルタ前（主にアルファ）

DOI	発表時期	国	デザイン	対象者	ワクチン	未接種同居家族の感染
10.1101/2021.03.11.21253275	3/21	英国	Historical cohort	先行接種した医療従事者と同居する未接種家族 194,362人	ファイザー アストラゼネカ	ハザード比 0.43-0.50
10.1056/NEJMc2107717	6/23	英国	Historical cohort	先行接種者と同居する未接種家族 970,128人	ファイザー	オッズ比 0.52
					アストラゼネカ	オッズ比 0.54
10.2807/1560-7917.ES.2021.26.31.2100640	8/5	オランダ	Historical cohort	先行接種者と同居する未接種家族 253,168人	ファイザー	70%減
					モデルナ	88%減
					アストラゼネカ	効果検出なし



日本の第5波でのワクチンの影響

ー8月半ば

8月半ばの
3日間

ワクチン接種歴別の新規感染者数 (8/10-8/12)

期間	年齢	総数	未接種	1回接種のみ	2回接種	接種歴不明
8/10-8/12	全年齢	57,293	47,132	2,956	1,768	5,437
	65歳未満	54,714	45,641	2,792	1,099	5,182
	65歳以上	2,392	1,312	163	667	250

8月10日～12日におけるワクチン接種歴別の人口当たりの新規陽性者数 (10万人対)

期間	年齢	未接種	1回接種のみ	2回接種
8/10-8/12	全年齢	67.6	22.7	4.0
	65歳未満	69.7	24.6	7.4
	65歳以上	31.1	9.8	2.3

厚生労働省 8月18日 第48回アドバイザリーボード

- https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00294.html#h2_free18
- 資料2-4 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000820150.pdf>

日本の第5波でのワクチンの影響

ー9月はじめ

9月はじめの
3日間

ワクチン接種歴別の新規感染者数 (9/1-9/3)

期間	年齢	総数	未接種	1回接種のみ	2回接種	接種歴不明
9/1-9/3	全年齢	42,125	33,360	2,841	2,568	3,356
	65歳未満	39,580	32,098	2,733	1,638	3,111
	65歳以上	2,465	1,194	104	928	239

9月1日～3日におけるワクチン接種歴別の人口当たりの新規陽性者数 (10万人対)

期間	年齢	未接種	1回接種のみ	2回接種
9/1 - 9/3	全年齢	59.9	20.5	4.5
	65歳未満	61.6	20.8	6.2
	65歳以上	33.3	15.0	3.0

厚生労働省 9月8日 第51回アドバイザリーボード

- https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00294.html#h2_free15
- 資料2-4 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000830080.pdf>

日本の第5波でのワクチンの影響 ー推定モデル

高齢者のワクチン接種等が進まなかった場合の推定モデル

7月と8月で、推定10万人以上の高齢者の感染を抑制した可能性がある

感染者数の実数と推定モデル

0000	7月	実数	推定モデル	推定との差
90歳以上		408	2,783	2,375

高齢者のワクチン接種等による7月と8月の死亡抑制の推定

7月と8月で、推定8,000人以上の高齢者の死亡を抑制した可能性がある

【1月～5月の推定モデル感染者数から算出した死亡者推定数】

(参考) 直近(1ヶ月前)の致死率で算出

7月	推定 モデル	1～5月 致死率	推定 死者数	死亡者 実数(※1)	推定 との差	6月 致死率	推定 死者数	推定 との差
----	-----------	-------------	-----------	---------------	-----------	-----------	-----------	-----------

厚生労働省 9月8日 第51回アドバイザリーボード

- https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000121431_00294.html#h2_free15
- 資料2-6 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000830082.pdf>

第5波は最悪の予想に比べて 早期にピークアウトした



厚生労働省 データからわかる新型コロナウイルス感染症情報
<https://covid19.mhlw.go.jp/>

京大・西浦教授による推計

- 接種拡大による実効再生産数 R_t の減少
 - 6月21日に比較して：
 - 8月末の時点で約**2割**減少
 - 9月半ば時点で約**3割**減少
- 接種率
 - 6月21日 25%
 - 8月末 46% ↑
 - 9月半ば 53% ↑↑

m3.com医療維新

<https://www.m3.com/news/iryoishin/965927>
<https://www.m3.com/news/iryoishin/969130>




効果 デルタ登場後 /経時変化



デルタの感染力が異次元レベルなのは間違いない

デルタの感染力は従来株に比べて**激増**

- DOI: 10.1093/jtm/taab124
- **最初の1人の患者から新たに感染しうる人数** = 「**基本再生産数 R_0** （アール・ノート）」
 - ⇔ **流行中のある瞬間に1人の患者から新たに感染した人数** = 「**実効再生産数 R_t** 」
- **デルタ変異ウイルス $R_0 = 5-8$** ；水ぼうそう並み
- ⇔ 従来株 $R_0 = 2.5$ 

感染力がより強い→接種済み者ブレイクスルー感染の**実数が増える**のは当然

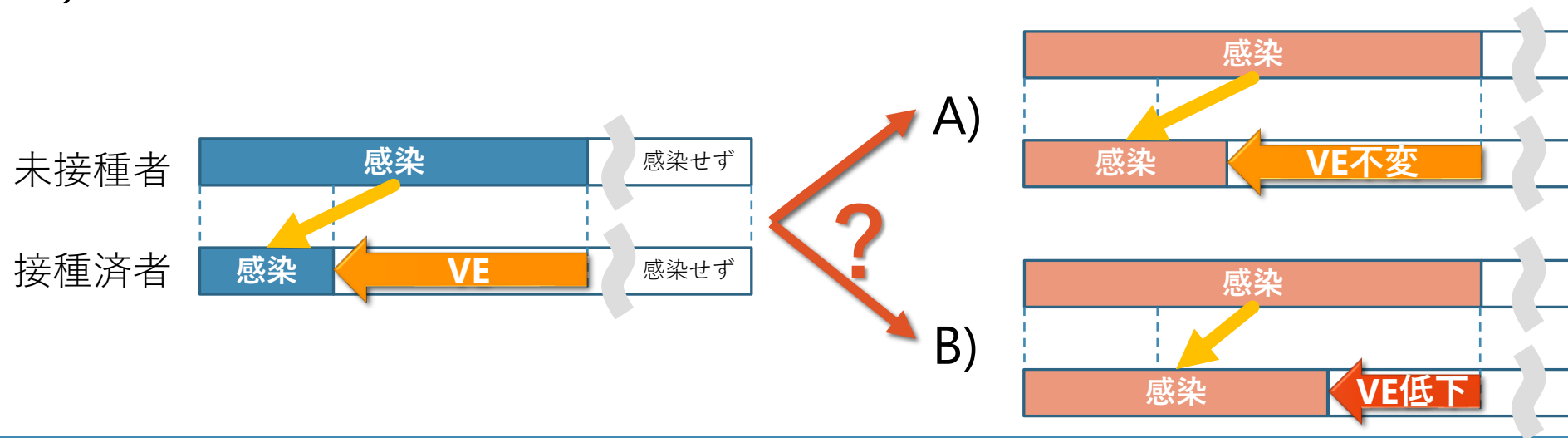
- 分母が大きくなれば分子も当然大きくなる

疑問：ブレイクスルー感染が増えたのは、 分母が増えただけ？**VE**も低下したから？

ブレイクスルー感染増加の**真の原因**は？

A) デルタ R_0 上昇による**分母の増加**に連動した分子の増加？

B) ワクチン自体の分母と分子の比率 = **VE**が低下？



デルタ登場後の mRNA, アストラゼネカのVE低下

DOI	観察期間	検証株	研究デザイン	ファイザー		アストラゼネカ	
10.1101/2021.05.22.21257658	2021年5月まで	デルタ	Test negative case control	陽性全て	87.9	陽性全て	59.8
10.1016/S0140-6736(21)01358-1	2021年6月まで	デルタ	Test negative case control	陽性全て	79	陽性全て	60
10.1056/NEJMoA2108891	2021年5月まで	デルタ	Test negative case control	発症	88.0	発症	67.0
DOI	観察期間	検証株	研究デザイン	mRNA α優位時期→δ優位時期		アストラゼネカ α優位時期→δ優位時期	
10.1101/2021.08.18.21262237	2021年8月まで	主にデルタ	Historical cohort ?	陽性全て	78↔80*	陽性全て	79↔67*
				Ct<30	94→84 ↓	Ct<30	86→70 ↓
				発症	97→84 ↓	発症	97→71 ↓
10.1056/NEJMc2112981	2021年7月まで	主にデルタ	Historical cohort	陽性全て	93.9-96.2→65.5 ↓	—	

*有意差なし

接種後**経時変化**による ファイザーワクチンの**VE低下**

DOI	観察期間	研究デザイン	アウトカム	nヶ月後のVEまたは感染リスク					
				1	2	3	4	5	6
10.1056/NEJ Moa2114114	2021年 9月まで	Test negative case control	全陽性	77.5	73.2	69.6	51.7	22.5	17.3
			入院/死亡	96.0	96.8	94.3	83.7	100	88.9
10.1056/NEJ Moa2114228	2021年 7月中下旬	Historical cohort	全 陽 性	16-39歳	×1.5	×1.6	—	—	—
				40-59歳	×1.4	×1.7	×2.1	—	—
				≥60歳	×1.3	×1.6	×2.2	×2.2	—
			重症/ 死亡	40-59歳	NS	—	—	—	—
				≥60歳	×1.2	×1.8	—	—	—

デルタ/経時的VE低下の研究結果が バイアス(系統的誤差)である可能性1

接種済み者の感染機会が未接種者より増えている可能性

- 接種済み者向けの政策変更 and/or 接種済み者個人の行動変容



接種済み者が
感染リスク行動を
とりやすくなった
可能性

やっと接種できた
まだ感染が怖いから
自粛を続けよう

免疫ついたし
行動制限が緩和されたし
人込みに出ちゃえ！

デルタ/経時的VE低下の研究結果が バイアス(系統的誤差)である可能性2

研究の基になる電子カルテデータでの記録欠損が増えている可能性

- 接種済みなのに記録されず、誤って未接種群に割り付けられて解析
- 未接種で感染し免疫を得たが記録されず、誤って未接種未感染群に割り付けられて解析



接種済み，感染済み
による免疫獲得者を
誤って未接種未感染
として解析すると，
VEは小さくなる

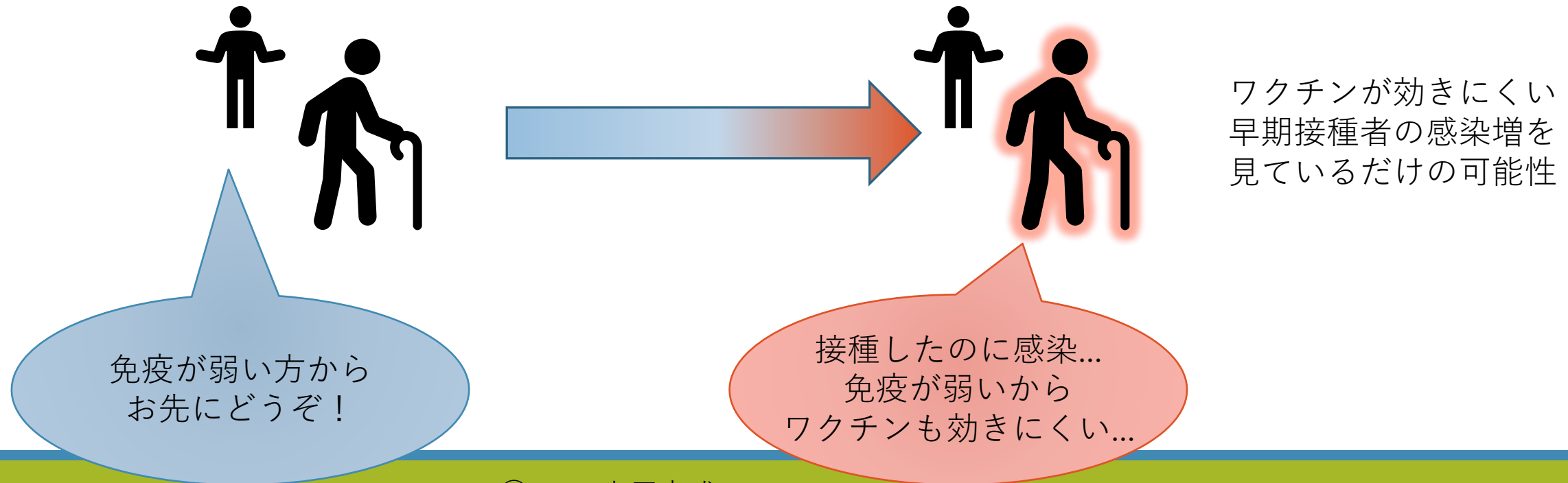
○○さん接種済み
□□さん感染判明
.....

接種済み者も
感染者も
増えすぎて
記録しきれない！

デルタ/経時的VE低下の研究結果が バイアス(系統的誤差)である可能性3

早期の接種者に免疫低下者＝ワクチン効果減弱者が多かった可能性

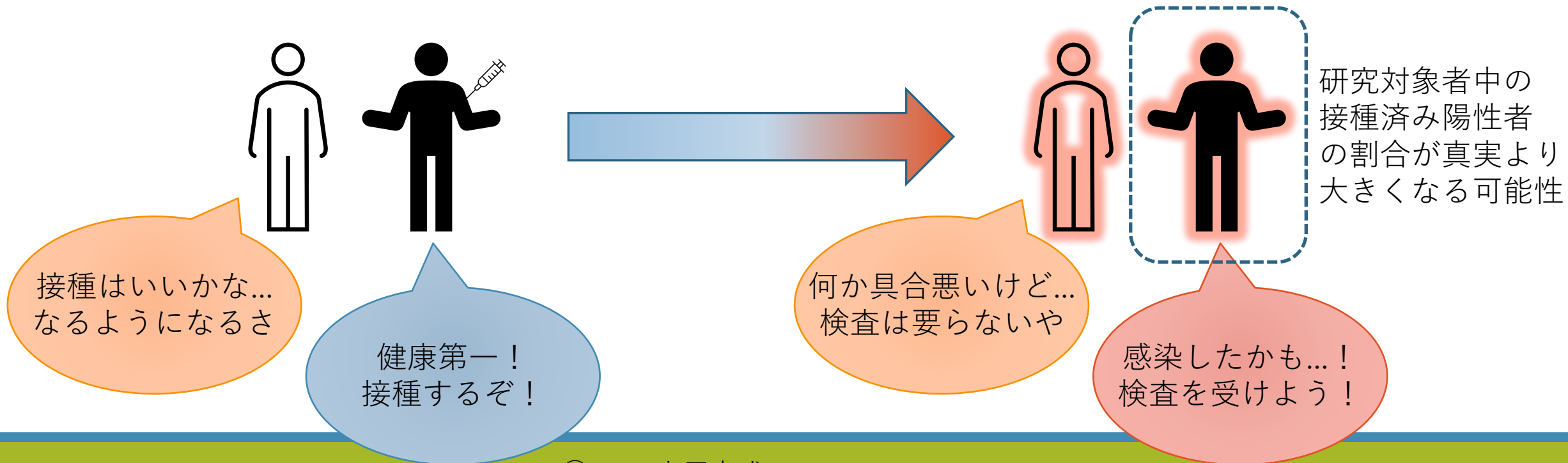
- より早期に接種した群のVE低下に **primary vaccine failure**（もともとワクチンが効きにくかった）が
より多い可能性



デルタ/経時的VE低下の研究結果がバイアス(系統的誤差)である可能性4

Test negative case control デザインでの collider (共通効果) バイアスの可能性

- 健康意識が低い→未接種+感染しやすい+検査に消極的 vs 健康意識が高い→接種済み+感染しにくい+検査に積極的
- TNDコホートで検査陽性者中の接種済み者の割合が、母集団での真の割合より大きくなる=VEが小さくなる可能性



注意深い検討が必要

デルタ株によってVEは本当に低下したのか？

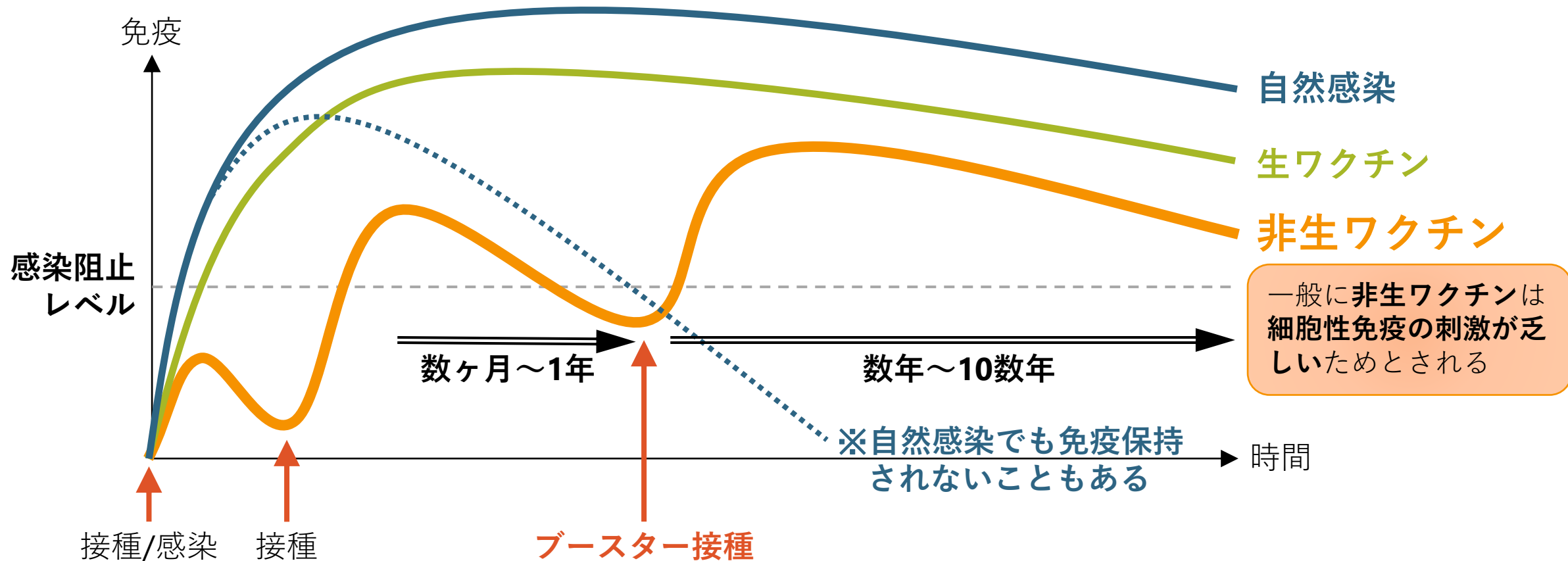
時間経過によってVEは本当に低下したのか？

ブースター接種は本当に今必要なのか？

ブースター接種



一般論では、 非生ワクチンにブースター接種は必要



コロナワクチンブースターの導入に必要なこと

DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02046-8
10.1038/s41591-021-01494-4
10.1126/science.abj7364

観察研究での**VE低下**は**バイアス**に充分注意して解釈すること

ブースター接種の効果と安全性を検証した**エビデンス**に基づいて決定すること

ブースターで実現可能な手法を検討すること

- ・変異株に合わせたワクチンによるブースター（インフルエンザにならって）、副反応等を減らすための**投与量削減**

国内の未接種者への**促進**とブースターの**バランス**を考慮すること

新たな変異株の出現を避けるために接種低迷国に積極的に優先供給すること

- ・接種低迷国への積極供給により新たな変異株の出現リスクを低下できるというモデリングあり

ブースターの意義と必要性を**社会に丁寧**に説明すること

- ・拙速な導入は「**ワクチンの効果は悪い**」という不適切なメッセージを社会に与えるおそれがある

既に守屋は経験済み

WHO 世界保健機関の ブースターに関する見解

現状のエビデンスでは、**現時点の一般人口へのブースターには否定的**

- 9月11日付 Science Conversation <https://cutt.ly/GEpgemG>
- ワクチン免疫の明らかな経時低下は観察されていない
- デルタを含め変異株に対してもVEは保たれている
- 免疫低下者には primary vaccine failure を補う意味で3回目接種を

WHO事務局長はブースター接種の年内停止を富裕国に呼びかけ

- 9月8日テドロス・アダムス・ゲブレイエス事務局長会議発言
- 「全世界各国が人口比40%接種を達成できるまで」

一方その頃諸外国では...

米国10月21日付けCDC声明

- <https://www.cdc.gov/media/releases/2021/p1021-covid-booster.html>
- **65歳以上**, または**18歳以上**の**施設入所者/合併症者/ハイリスク職業者**
- **2回目の6ヶ月後から順次ブースター**

DOI	研究期間	国	研究デザイン	対象者	ファイザーブースター後12日以上 vs 未ブースター	
10.1056/NEJMo a2114255	2021年 8月のみ	イスラ エル	Historical cohort	2回接種後5ヶ月以上 経過した 60歳以上高 齢者 1,137,804人	感染	rate ratio 11.3
					重症化	rate ratio 19.5

ブースターすればVEが改善するのは当たり前
問うべきは「それが今必要なのか」

※Colliderバイアスが想定されるので
真のrate ratioはより小さい可能性

日本のブースターはどうなる？

第25回厚生科学審議会ワクチン分科会 **2021年10月28日**

- 諮問→答申で事実上の政策決定
- https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000192554_00013.html
 - <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000849024.pdf> PDF 11枚目以降
- 2回目接種後**8ヶ月以降**に、**2回接種完遂者全員を対象**にすると諮問
 - 具体的な開始時期は不詳

決定事項は粛々と実行に移す他ない

- 接種低迷国から新たな変異が生まれないことを祈りながら



副反応

*因果関係確立済み



Reactogenicity

= ワクチンに対する自然な免疫反応

Reactogenicity とは、接種のすぐ後に生じる**ワクチンに対する炎症反応**による症状

- DOI: 10.1038/s41541-019-0132-6
- 副反応の代表的なもの

接種部位の局所症状 + 全身症状

- **局所症状**：疼痛，発赤，腫脹，硬結，所属リンパ節腫脹など
- **全身症状**：発熱，筋肉痛，関節痛，頭痛，発疹など
- **起きて当然の症状**で，ワクチン開発段階から予測されていたこと
- **起きなくても免疫はちゃんとつきます！ご安心を！**
 - 国立国際医療研究センター2021年6月15日メディア向け勉強会で，副反応と中和抗体価に相関がなかったことをリリース

日本におけるreactogenicityの頻度 ファイザー vs モデルナ

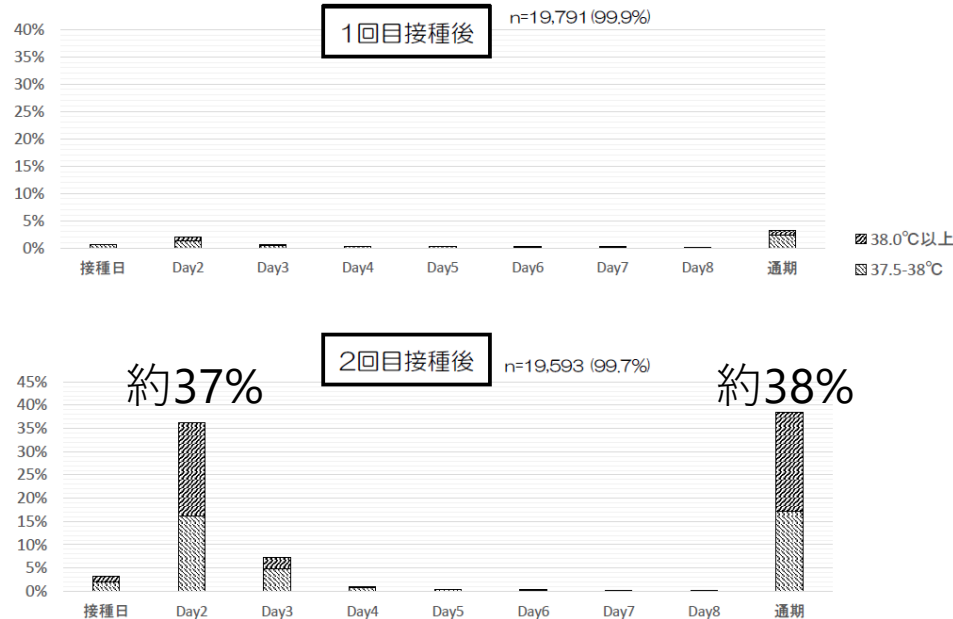
※目盛りが異なることに注意

新型コロナワクチンの投
与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

コミナティ筋注

発熱 (37.5℃以上)

Data Cutoff Date 2021/7/2 8:00

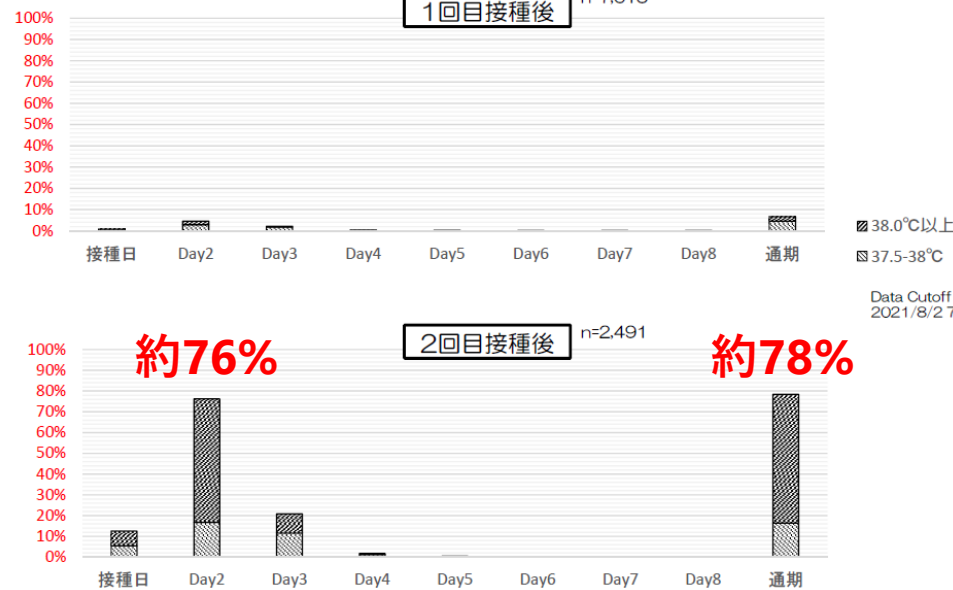


新型コロナワクチンの投
与開始初期の重点的調査
(コホート調査)

COVID-19ワクチンモデルナ筋注

発熱 (37.5℃以上)

Data Cutoff Date
2021/7/30 8:00



<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000802343.pdf>

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000816287.pdf>

なぜモデルナの方がreactogenicityの頻度が高いのか？

発熱以外の諸症状もモデルナの方が高頻度

- もともと米国での治験第3相でも、モデルナの方がファイザーより高頻度

理由はわかっていない

- 参考) mRNAの1回あたり含有重量は異なる
 - ファイザー30 μ g \leftrightarrow モデルナ100 μ g
 - mRNA含有重量の違いが体内でのスパイク蛋白抗原量の違いにつながるかは不明

モデルナによる遅延過敏性皮膚反応 「モデルナ・アーム」

殆どがモデルナで生ずる

- ファイザーワクチンでも稀にあり

1.1-2.0%；殆どが女性；若年でより高頻度

- 1回目>2回目；2連続発症も珍しくない

境界明瞭で比較的大きな紅斑

- 接種部位の周辺～離れた部位

典型的には接種7-8日後（2-14日）

- Reactogenicity消失後

発症から3-6日（1-21日）で自然治癒

皮膚病理所見：

遅延またはT細胞性遅延過敏反応

1回目で生じても2回目接種は全く問題ない

- アナフィラキシーとは関係ない



1回目接種後



2回目接種後



DOI:10.1056/NEJMc2102131

10.1016/j.jaad.2021.03.092

10.1001/jamadermatol.2021.1214

10.1093/cid/ciab518/6291929

アナフィラキシー

DOI	ファイザー	モデルナ	アストラゼネカ	参考： インフルエンザ
主要アレルゲン	ポリエチレングリコール (PEG)		ポリソルベート 80	オボムコイド
10.1001/jama.2021.1967	4.7件/100万接種	2.5件/100万接種		
10.1001/jama.2021.15072	4.8件/100万接種	5.1件/100万接種		
	女性 8.9件/100万接種	女性 8.6件/100万接種		
論文化なし	<ul style="list-style-type: none"> 化粧品にしばしば含まれているPEGとの関連が示唆されている；未確定 元々女性是他薬剤でもアナフィラキシーが生じやすい傾向 		数件?/100万接種	
10.1016/j.jaci.2015.07.048				1.3件/100万接種

日本でのアナフィラキシー頻度 ファイザー vs モデルナ

	ブライトン分類1-3	アナフィラキシー様全 報告 (ブライトン1-5)	出典
ファイザー	3.7 件 /100万回接種	19.5件 /100万回接種	10月22日厚生科学審議会資料 https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000846549.pdf
モデルナ	1.6 件 /100万回接種	16.2件 /100万回接種	10月22日厚生科学審議会資料 https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000846552.pdf



有意な有害事象

*因果関係未確立



mRNAワクチン接種後の 心筋炎/心外膜炎の初期報告

DOI	発表時期	報告国	病態	年齢性別	発症時期	病原体検査*	経過
10.1016/j.vaccine.2021.05.087	5/28	イスラエル	ファイザー後 心筋炎6例 (MRI診断)	16-45歳 中央値22 全例男子	5例: 2回目 3日以内 1例: 1回目 16日後	全例病原体検 出なし	全例軽症 対症療法で 軽快退院
10.1542/peds.2021-052478	6/1	米国	ファイザー後 心筋炎6例 心筋心膜炎1例 (MRI診断)	14-19歳 全例男子	全例: 2回目 4日以内	5例は病原体 検出なし 1例は病原体 検査記録なし	全例軽症 対症療法で 軽快退院
10.1001/jamacardio.2021.2833	6/29	米国 軍人	両mRNA後 心筋炎23例	20-51歳 中央値25 全例男子	20例: 2回目 4日以内 3例: 1回目	13例で病原体 検出なし 10例検査せず	全例軽症 対症療法で 軽快

*新型コロナ, アデノ, エンテロ, コクサッキー, パルボB-19, インフルエンザ, パラインフルエンザ, ヒトメタニューモ, RSV, Epstein-Barr, サイトメガロ, B型肝炎, マイコプラズマ, クラミジア, 百日咳, 等

mRNAワクチン接種後の 心筋炎/心外膜炎の記述疫学

*年齢は「中央値 (四分位範囲)」
†2回目後を含めて1回目42日以内
と定義

	DOI	発表 時期	報告 国	罹患者 接種後日	男性 割合	罹患疾患	対照群	接種後頻度			
死亡なし	10.15585/mmwr.m m7027e2	7/9	米国	323人 12-29歳 7日以内	90%	心筋炎+ 心外膜炎	なし	12-29歳	男 40.6	女 4.2	/2回目 100万 接種
								≥30歳	男 2.4	女 1.0	
死亡なし	10.1001/j ama.2021 .13443	8/4	米国	20人 36(26-48)* 中央3.5日	75%	心筋炎	なし	両回計 10件/100万接種 ・ 2回目後 80%			
				37人 59(46-69)* 中央20日	73%	心外膜炎	なし	両回計 18件/100万接種 ・ 2回目後 60%			
退院後1名 死亡 (原因不明)	10.1056/ NEJMoa2 110737	10/6	イス ラエル	54人 27(21-35) 42日以内†	94%	心筋炎	なし	16-29歳	男 100.7	女 3.4	/100万 人
								≥30歳	男 20.1	女 2.0	

mRNAワクチン接種後の 心筋炎/心外膜炎の分析疫学

	DOI	発表 時期	報告 国	罹患者 接種後日	男性 割合	罹患疾患	対照群	1回目後頻度	2回目後頻度	
								対照からの超過	対照からの超過	
死亡なし	10.1001/jama.2021.15072	9/3	米国	34人 12-39歳 1週以内	85%	心筋炎+ 心外膜炎	—	2.0/100万人週	10.9/100万人週	†
							同一集団 3-6週後	超過 2.0/100万接種	超過 11.2/100万接種	
死亡なし	10.1001/jamainternmed.2021.5511	10/4	米国	15人 中央25歳 IQR 20-32 10日以内	100%	心筋炎	—	0.8/100万人	5.8/100万人	
							同一集団 未接種	超過なし	罹患比2.7倍	
							同一集団 1年前	超過なし	罹患比3.3倍	

†原著ではそれぞれ、
1回目後104.2/100万人年
2回目後565.9/100万人年
これらに7/365を乗じて人週とした

mRNAワクチン接種後の 心筋炎/心外膜炎の分析疫学 続き

劇症心筋炎
により
1名死亡

DOI	発表 時期	報告 国	罹患者 接種後日	男性 割合	罹患疾患	対照群	1回目後頻度	2回目後頻度
							対照からの超過	対照からの超過
10.1056/ NEJMoA2 109730	10/6	イス ラエ ル	136人 30日以内	87%	心筋炎+ 心筋心外 膜炎	2017-19 年疫学	全年齢群で 男女とも 超過なし	罹患比（倍）
								年齢 男 女
								16-19 13.60 NS
								20-24 8.53 10.76
								25-29 6.96 NS
								≥30 2.90 NS
						同一集団 未接種	(解析せず)	年齢 男 女
								16-19 8.96 NS
								20-24 6.13 7.56
								25-29 3.58 NS
								≥30 NS NS

モデルナ＞ファイザーで 心筋炎の頻度が上昇？

2021年10月7日**北欧3ヶ国**が**モデルナの若年者使用を一時停止**

- DOI: 10.1136/bmj.n2477
- モデルナ接種後の心筋炎および心外膜炎のリスクが事前設定の有害事象シグナルを超えたため
 - スウェーデン 1991年以降生まれ（ ≥ 20 歳）にモデルナ使用停止
 - フィンランド 1991年以降生まれ（ ≥ 20 歳）にモデルナ使用停止，30歳未満はファイザー
 - ノルウェー 18歳未満にモデルナ使用停止

2021年10月15日**厚生科学審議会**が**モデルナ接種後の心筋炎増加を報告**

- <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000844075.pdf>
- 詳細は次スライド以降

モデルナ＞ファイザーで 心筋炎の頻度が上昇？

心筋炎関連事象疑い報告の状況について（前回データとの比較）

- ワクチン間の被接種者の属性等が異なることに留意が必要であるが、最新の年齢、性別別の報告頻度の解析で、男性においては、10歳代に加え20歳代についても、ファイザー社ワクチンに比べて武田/モデルナ社ワクチン接種後の報告頻度が明らかに高いことが確認された。

1回目・2回目接種後合計

		年齢 歳	10-19		20-29		30-39		40-49		50-59		60-69		70-79		80-		不明/ その他	
			男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女
ファイザー	報告 件数 例	～10/3	7	4	20	3	8	6	8	6	5	11	15	10	16	10	8	15	3	5
		～9/12	2	2	19	3	6	4	6	4	4	10	13	8	15	7	8	14	2	2
	100万人 接種 あたり	～10/3	3.69	2.17	9.62	1.11	2.76	1.64	1.72	1.04	0.96	1.77	2.49	1.50	2.36	1.25	2.04	2.21		
		～9/12	1.87	1.94	13.08	1.45	2.88	1.45	1.65	0.83	0.87	1.77	2.21	1.22	2.23	0.88	2.06	2.08		
武田／ モデルナ	報告 件数 例	～10/3	13	0	47	2	8	4	8	4	2	2	2	1	0	0	0	0	0	0
		～9/12	7	0	26	1	4	3	4	1	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	100万人 接種 あたり	～10/3	28.83	0.00	25.65	1.35	4.39	3.24	3.79	2.82	1.13	1.74	2.95	2.18	0.00	0.00	0.00	0.00		
		～9/12	21.60	0.00	17.06	0.79	2.57	2.81	2.10	0.77	1.18	0.90	1.51	2.25	0.00	0.00	0.00	0.00		

令和3年10月15日厚生
科学審議会資料
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000844075.pdf>

厚生労働省は10-20代男性にファイザーを推奨

心筋炎関連事象に関する論点のまとめ

ワクチン接種後の心筋炎関連事象に関する論点のまとめ

- 心筋炎関連事象については、いずれのワクチンにおいても、COVID-19感染症による発生率と比較して、ワクチン接種によるベネフィットがリスクを上回ると評価でき、全年代において、ワクチンの接種体制に影響を与える重大な懸念は認められないと考えてよい。
- ただし、10歳代及び20歳代の男性については、ファイザー社ワクチンに比べて、モデルナ社ワクチン接種後の心筋炎関連事象が疑われる報告頻度が明らかに高いことから、ファイザー社ワクチンの接種を推奨することとしてはどうか。なお、本人がモデルナ社ワクチンの接種を希望する場合は、COVID-19感染症に合併する心筋炎関連事象の発生頻度よりは低いことから、接種可能のままとしてはどうか。
- これまでの報告事例によると、心筋炎関連事象はワクチン接種後4日程度の間に、胸痛や息切れが出現していることから、こうした症状が現れた場合は速やかに医療機関を受診するよう引き続きWebサイト（Q&A）等において注意喚起を行うこととしてはどうか。
- また、10歳代及び20歳代の男性が、適切な情報に基づいて、ワクチンの選択ができるように、十分な情報提供を行うこととしてはどうか。
- 国内外における副反応疑い報告の状況やその解析結果等を踏まえ、コミナティ筋注及びモデルナ筋注の添付文書を改訂し、若年男性に係る心筋炎関連事象の報告頻度が高いことについて注意喚起を行ってはどうか。
- 引き続き、国内の接種状況を踏まえつつ、国内の心筋炎関連事象疑い報告の状況や海外における報告状況を注視していくとともに、最新の情報の周知及び注意喚起を行っていくこととしてはどうか。

26

令和3年10月15日厚生
科学審議会資料
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000844075.pdf>

ファイザーvsモデルナの心筋炎を 直接比較検証した論文は未だない

DOI	発表 時期	報告国	解析疾患	ファイザー	モデルナ
10.1001/jamacardio.2021.2833	6/29	米国	心筋炎	30%	70%
10.15585/mmwr.mm7027e2	7/9	米国	心筋炎+心外膜炎	※内訳記載なし	
10.1001/jama.2021.13443	8/4	米国	心筋炎	45%	55%
			心外膜炎	62.2%	32.4%
10.1001/jama.2021.15072	9/3	米国	心筋炎+心外膜炎	※内訳記載なし	
10.1001/jamainternmed.2021.5511	10/4	米国	心筋炎	8件 /接種50.0%	7件 /接種50.2%
10.1056/NEJMoa2110737	10/6	イスラエル	心筋炎	※ファイザーのみ解析	
10.1056/NEJMoa2109730	10/6	イスラエル	心筋炎+ 心筋心外膜炎	※ファイザーのみ解析	

新型コロナ**感染**による心筋炎の方が圧倒的に多い

DOI	発表時期	心筋炎の頻度
10.1001/jamacardio.2021.2065	5/27	コロナに 感染 した米国の 大学運動部員 1,597人（男子60.4%）中、MRI確定心筋炎 37例=2.3% ；うち 有症9例（0.31%）無症28例；27例（73.0%）が男子 ※年齢分布の記載なし
10.1056/NJEJMoa2110475	8/25	接種群884,828人（接種42日後まで）と同数の1:1マッチコントロール群によるhistorical cohort；年齢中央値 38歳 <ul style="list-style-type: none">• 接種後 vs 未接種未感染 リスク比 3.24；接種10万人当たり 2.7件• 感染後 vs 未接種未感染 リスク比 18.28；感染10万人当たり 11.0件

新型コロナ**感染**による心筋炎の方が圧倒的に多い

心筋炎等の発症頻度比較（新型コロナウイルス感染症に伴う発症/mRNAワクチン接種後の発症疑い報告）

○ 10歳代及び20歳代の男性における新型コロナウイルス感染症に伴う心筋炎等の発症頻度は、mRNAワクチン接種後に報告された心筋炎等疑いの発症頻度と比較して高い。

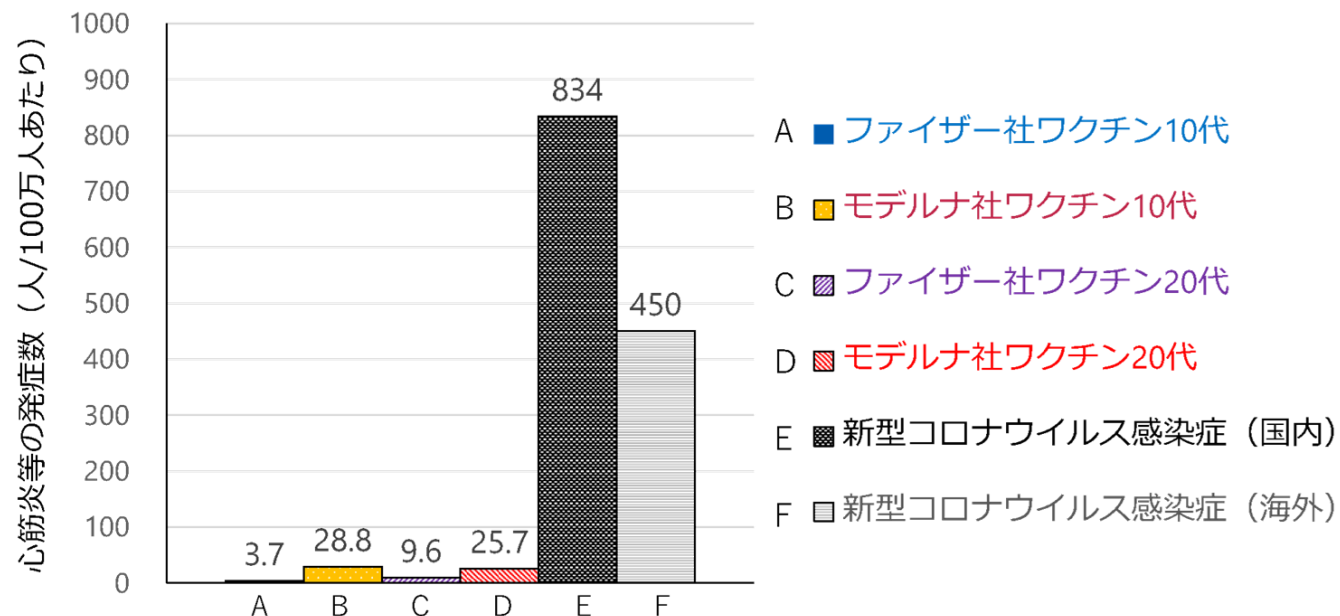


図. ファイザー社ワクチン及び武田／モデルナ社ワクチンに係る10代・20代男性における100万人当たりの心筋炎・心膜炎が疑われた報告頻度および新型コロナウイルス感染症に伴う心筋炎・心膜炎の発症頻度

※ E: 新型コロナウイルス感染症（国内）は、国内の新型コロナ感染症の入院患者の15～40歳未満の男性で、100万人当たり834人
F: 新型コロナウイルス感染症（海外）は、海外の大学で調査した結果による12～17歳の男性で、100万人当たり450人

令和3年10月15日厚生
科学審議会資料

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000844075.pdf>

mRNAワクチン接種後心筋炎 まとめ

mRNAワクチン接種後に若年男性中心に心筋炎が増加

- 現時点で疫学的相関のみ；病態生理的な因果関係は未確立
- 30歳未満男子で100万接種あたり40-100件 ⇔ 同年代女子や30歳以上男子は劇的に少ない
- 大半が2回目接種後の数日以内
- 未接種者等を対照としても、疫学的に有意な超過（数倍～10数倍の超過；100万人あたり10件程度の超過）

日本を含む一部の国でファイザーよりモデルナ後の増加シグナルあり

- 厳密な検証は未だ為されていない

コロナ自然感染による心筋炎リスクはワクチン接種後の心筋炎より遙かに高い

- コロナ心筋炎リスクはワクチン心筋炎リスクの数倍～数10倍

mRNAワクチン接種後の心筋炎等に関する主要国**政府機関**の見解

厚生労働省2021年10月15日付厚生科学審議会

- <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000844075.pdf>
- 「心筋炎関連事象については、いずれのワクチンにおいても、COVID-19感染症による発生率と比較して、ワクチン接種によるベネフィットがリスクを上回ると評価でき、全年代において、ワクチンの接種体制に影響を与える重大な懸念は認められないと考えてよい。」

米国**CDC** 2021年8月13日付アナウンス

- DOI: 10.15585/mmwr.mm7032e4
- 引き続き**12歳以上のすべての人**に接種を推奨する

mRNAワクチン接種後の心筋炎等に関する主要国政府機関の見解

シンガポール保健省2021年7月5日付リリース

- <https://www.moh.gov.sg/news-highlights/details/expert-committee-on-covid-19-vaccination-updates-of-assessment-on-myocarditis-and-pericarditis-following-vaccination-with-mrna-covid-19-vaccines>
- 若年者を含む**すべての対象者に接種を推奨**する
- 特に思春期および若年男性は、**接種後1(-2)週間はあらゆる運動を控える**よう推奨

英国予防接種合同委員会JCVI 2021年9月3日付リリース

- <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-updated-advice-on-covid-19-vaccination-of-children-aged-12-to-15>
- 12-15歳が感染してもほぼ重症化しないため、心筋炎リスクを考慮すると**接種の利益は害をわずかに上回るのみ**
- 利益と害の差は、**現時点で12-15歳全員一律に接種を推奨するには小さすぎる**
- ただし**JCVIは広く社会全体や教育への影響を考慮する立場にない**

12-15歳（日本の中学生）に どのように接種を推奨する？

日本の厚労省の見解は説明する

- 厚労省は特に12-15歳に限定した見解は出しておらず、対象者全員で利益が害を上回るという立場
- <https://www.mhlw.go.jp/content/000844011.pdf>
- 「引き続き若者に対してもワクチンの接種をおすすめしています」
- ただし10-20代男性には「ファイザーも選択できます」と情報提供中

必要に応じて諸外国の見解を紹介する

- 英国JCVIは自らの立場役割を限定した上で「一律推奨を出すには弱い」という見解
- 北欧3ヶ国は若年者へのモデルナ使用を一時中断

個々人に応じた丁寧なコミュニケーションを

- 守屋個人の見解としては12-15歳にも推奨
- 感染した本人の害は殆どないが、学校経由感染から**家庭に持ち込むリスクを減らす利益**はあるはず
- **心筋炎リスクと1週間運動回避の説明は丁寧に**

感染が激減した2021年10月時点
では説得力が弱いかも...
第6波の可能性と共にコミュニ
ケーションを

ワクチン誘発性血栓性血小板減少症

Vaccine-induced Thrombotic Thrombocytopenia (VITT)

DOI	ワクチン	臨床所見	発症 (死亡)	年齢性別	発症時期
10.1056/NEJ Moa2104840	アストラ ゼネカ	殆どが ・ 脳静脈洞血栓症 + 血小板減少症 ・ 血小板 1万-12万 ・ 血小板第4因子ヘパ リン複合体抗体陽性	11人 (5人)	22-49 歳 11人中9人女性	1回目後 5-16日
10.1056/NEJ Moa2104882			5 人 (2人)	32-54 歳 5人中4人女性	1回目後 7-10日
10.1056/NEJ Moa2105385			23人 (7人)	21-77 歳 23人中14人女性	1回目後 6-24日
10.1056/NEJ Moa2109908			220人 (22%)	18-79歳(中央値48歳) 性差なし	1回目後 5-48日(14)
10.1001/jam a.2021.7517	ジョンソ ン ²		12人 (3人)	18歳以上60歳未満 12人全員女性	単回接種後 6-15日

※経口避妊薬との関連を示唆する疫学データは無い

- 詳細な原因や病態生理は未解明；ウイルスベクターV内の蛋白質？ベクターウイルス自体？

脳静脈洞血栓症等の一般人口，47 クチン接種後， コロナ感染での頻度

DOI	対象	一般人口1年あたりの血栓症の頻度（95%信頼区間）		
10.1056/NEJ Me2106315	コロナ前の一般人口	脳静脈洞血栓症	2.2 ~ 15.7	/100万人
DOI	ワクチン	接種後28日以内の血栓症の頻度（95%信頼区間）		
10.1111/JTH .15493	ファイザー	脳静脈洞血栓症	1.92 (1.71- 2.12)	/100万接種
	モデルナ		5.63 (4.74- 6.64)	/100万接種
	アストラゼネカ		21.60 (20.16- 23.11)	/100万接種
	ジョンソン&ジョンソン		11.48 (9.57- 13.67)	/100万接種
DOI	対象	感染判明2週以内の血栓症の頻度（95%信頼区間）		
10.1016/j.ec linm.2021.1 01061	新型コロナ感染者	脳静脈洞血栓症	42.8 (28.5- 64.2)	/100万感染
		門脈血栓症	392.3 (342.8- 448.9)	/100万感染

これまでのところ
mRNAワクチンとの関
連は疑われていない

日本でのアストラゼネカ接種 (再掲)

製剤名「バキスゼブリア筋注」

- 添付文書 https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631341FA1024_1_04/
- 厚労省事務連絡 <https://www.mhlw.go.jp/content/000815978.pdf>

製剤の取り扱い

- 1バイアル10回分
- **保存2～8℃；凍結厳禁**→誤って凍結した場合は**廃棄**

対象者，用法用量

- 添付文書： 18歳以上 1回0.5mL 筋肉注射
4～12週間隔で計2回；最大効果を得るためには**8週以上の間隔が望ましい**（添付文書）
- 事務連絡： **40歳以上の希望者** or **mRNAワクチン禁忌者**（PEGアナフィラキシー）等



既感染者と妊婦



既感染者

DOI	概要
10.1016/S0140-6736(21)00675-9	コロナ既感染者の 再感染リスク は未感染者の初感染リスクよりも 84%低下 (※⇔未感染者のmRNAワクチンによるリスク減少は約95%) →コロナ既感染者は mRNAワクチン接種済者よりも感染リスクが高い
10.15585/mmwr.mm7032e1	未接種のコロナ既感染者の 再感染リスク は、 2回接種済みの既感染者の再感染リスク に比べて、 オッズ比2.34
10.1016/j.eclinm.2021.100914	コロナ既感染者に ファイザーワクチン を接種した場合の反応性症状は未感染に比べて、 1回目は有意に多く、2回目は有意に少なかった

- **既感染者も積極的に2回接種を**
- 隔離期間が過ぎて急性期症状が消失したらいつでも接種可だが、軽症経過の数日後に**器質化肺炎等を発症するおそれがあるので要注意**
 - 「感染判明から1ヶ月空ける」もひとつの目安
- **抗体カクテル療法（ロナプリーブ）** その他**グロブリン**投与後は原則として**3ヶ月空ける**

妊婦 + 授乳婦

DOI	概要
10.1056/NEJMoa2104983	すべての妊娠期でのmRNAワクチン接種後の妊娠合併症および胎児異常の頻度は、コロナ流行前の頻度と同等だった
10.1056/NEJMc2113891	妊娠前～妊娠20週の間に1回以上mRNAワクチンを接種した妊婦の妊娠6-20週の間の自然流産リスクはコロナ前の疫学と同等だった
10.1056/NEJMc2114466	第1期流産妊婦と第2期以降妊娠継続妊婦をmRNA2剤またはアストラゼネカ接種の有無で比較しても、接種による有意差はなかった
10.1001/jama.2021.5782	授乳婦へのファイザーワクチン接種後の乳汁中のSARS-CoV-2抗体は有意に上昇し、授乳婦・授乳児共に重篤な有害事象はなかった
10.1001/jama.2021.7563	妊婦および授乳婦へのmRNAワクチン接種後の臍帯血および乳汁中のSARS-CoV-2抗体は有意に上昇した

日本産科婦人科学会 8月14日付声明（第2報）

- http://www.jsog.or.jp/news/pdf/20210814_COVID19_02.pdf
- 「妊婦さんは時期を問わずワクチンを接種することをお勧めします。」
- 「妊婦の夫またはパートナーの方は、ワクチンを接種することをお願いします。」

今冬の インフルエンザ



今秋もインフルエンザワクチンの積極的な接種を

昨冬が劇的に減少＝自然免疫の喪失＝今冬は昨冬より流行しやすい状態

今秋も積極的にインフルエンザワクチン接種を

コロナワクチンとは引き続き「**13日以上**」空ける必要あり

- ・ **9月17日ワクチン分科会諮問**

- ・ <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000833964.pdf> PDF 28枚目
- ・ 「安全性に関する十分な知見が得られていないことから、現時点では原則として**13日以上空けることとする**」

まとめ

ファイザー，モデルナ，アストラゼネカのいずれも種々のVEは高い

デルタ株と時間経過によってVEが低下したか否かは慎重な解釈が必要

ブースター（3回目）接種の是非は慎重な検討が必要だが，日本でも早晚始まる

副反応（reactogenicity，アナフィラキシー，モデルナ・アーム）の知識整理を

接種後有害事象（mRNA後心筋炎，アストラゼネカ後VITT）の知識整理と適切な情報提供を

若年者，妊婦，既感染者にも積極的に接種を

今秋のインフルエンザワクチンもよろしくお願いします！